金沢大学十全医学会雑誌 第76巻 第3号 526−540 (1968)

腫瘍組織の電気凝固ならびに宿主間葉系賦活による癌の免疫学的療法に関する実験的研究

金沢大学大学院医学研究科外科学第二講座(主任 水上哲次教授)
林 征 一 郎
(昭和43年2月3日受付)

本論文の要旨は昭和41年12月第4回日本癌治療学会および昭和42年3月第67回日本外科学会総会において発表した.

癌に対する宿主生体の防禦反応に関して, 従来より多角的に検討が加えられ[1)~5)], 癌の外科的療法にも限界があり, これに化学療法あるいは放射線療法を加えても, なお充分な成果をあげ得ない現状において, 生体の防禦反応に基づく癌治療法の開発に関心がたかまり, なかんずく免疫療法の研究に期待がよせられていることは周知の如くである.

1906年, Ehrlich[6)] が, 腫瘍の移植に失敗した動物が, 同株の腫瘍の再移植に対して抗移植性を示す現象を報告し, 腫瘍と宿主との間に免疫学的な反応が成立する可能性が示唆されて以来, 腫瘍免疫に対する関心が急速にたかまり, 且一方細胞学の領域における輝かしい免疫療法の成果に刺激されて, 臨床的に癌の所謂免疫療法も盛んに行なわれたが, 殆んどみるべき成果は挙げ得なかった.

ところで移植性腫瘍を用いた抗移植免疫の成立に関する初期の研究は, 腫瘍と宿主間の組織適合性因子[7)8)9)10)11)] についての考慮が不充分で, 腫瘍自体の特異的免疫か否かに疑念がもたれたが, homograft rejection を除外するため, 高度に純系化された動物株の自然発生癌を用いて行なった研究の中にも, 癌の特異抗原の存在を肯定する報告[12)13)14)]が散見され, さらに最近人癌においても正常組織に認められない特異的な抗原の存在が推定されるに至っている[48)49)50)51)52)53)]. 然るに臨床的には宿主が癌を非自己として認識していると推定するに足る反応を認め難いのは, 仮令癌に特異的な抗原性があるとしても, 極めて微弱なものであり, 他方宿主側の内部環境が免疫反応の発現を阻害する何らかの欠陥状態にあるものと推定され, この両者が過去における癌の免疫療法を奏効せしめ得なかった要因と考えられ, これらの問題を如何にして克服するかが, 癌の免疫学的療法の将来を決するものと思料される.

まず, 癌を非自己として宿主に認識せしめる方法としては, 人為的に癌細胞の抗原構造を修飾あるいは転換して, 宿主に抗原性を認知せしめようとする試みがなされている. すなわち Riggs[15)] らは癌組織片を遺伝的に異なる宿主の中で成長せしめることによって, 抗原構造に変化をきたし, 免疫反応を誘起せしめたと報告し, 小野[16)]は自己融解した腫瘍組織と異種血清とを, in vivo で接種させることにより, 自動免疫を成立せしめている. その他武田[9)] らの腫瘍結紮開放法, Klein[29)] らの in vitro における腫瘍組織のX線処理など枚挙にいとまがないが[17)18)19)20)21)22)23)24)25)26)27)28)29)30)], 1913年以降 Strauss[31)32)33)] が試みている癌組織の電気凝固法は, このような方策のひとつとして注目に価するものである. 即ち担癌生体の全身的状態から腫瘍切除手術の実施が必ずしも安全とはいい得ない例えば高年者の結腸癌および直腸癌を対象に腫瘍組織の電気凝固を実施した. しかしこの電気凝固法は腫瘍の局所破壊に過ぎないのであるが, 体重の増加, 貧血の改善を認め, 腫瘍自体も縮小して遂には消失する例が認められ, このような腫瘍組織の電気凝固を行なった切除不能の症例65例を含めた直腸癌 400例において, その5年生存率75%という驚異的な遠隔成績を報告している. 更に Strauss のウサギの Brown-Pearce 癌[34)] の電気凝固実験において, 2~3週後に最高値を示す抗体が検出されていることから, 電気凝固された腫瘍組織が抗原として作用し宿主の癌に対する免疫学的防禦反応が誘起されたものと解釈される[31)32)]

Experimental Studies on Immunotherapy of Tumor by Electrocoagulation of Tissue and Activation of Mesenchymal Function. **Seiichiro Hayashi**, Department of Surgery (II) (Director: prof. Dr. T. Mizukami), School of Medicine, Kanazawa University.

33)35).

次に担癌生体の免疫学的反応力については Lytton ら[36]は tetanus toxoid に対する抗体産生能を検索し，悪性腫瘍患者においては，対照例に比べて，一般状態に関係なく著しく低下していることを報告し，水上[37]らも diphtheria toxoid に対する抗毒素産生量を定量し，その低下をきたしているものが，良性疾患群では19%にすぎないのに反し，悪性腫瘍群においては65%の多数にのぼり，低下例の大多数は進行癌であったと述べている．その他 Barr ら[38]多数の研究者によっても担癌生体ではこのような免疫学的防禦力の減衰をきたしていることが指摘されている．しかしこのような細菌抗原に対する免疫学的反応力の如何をもって，直ちに抗腫瘍性反応能力を云々することはできないが，癌に対する防禦反応と本質的に同一機序によって発現するとみなされている同種皮膚移植片拒否反応が担癌生体なかんずく進行癌例において低下していることが観察されており[46]，他方癌組織から宿主の免疫反応を抑制するある種の物質が放出されていることを示唆する報告もあって，担癌生体においては非特異的な免疫学的反応力のみならず，癌に対する防禦力の減弱をきたしていることは推察に難くないところである．従ってこのような場合に先述した如き癌細胞の抗原構造の修飾あるいは変換による抗原性増強措置を講じても，宿主生体がこれに充分反応し得ず，所期の宿主抵抗性増強効果がもたらされない場合が少なくないものと考えられる．

著者は，以上の tumor-host relationship に関する考察から癌患者ことに進行癌症例に対して癌細胞の抗原性増強措置による免疫療法を試みる場合には，宿主の免疫担当組織の活力増強をはかる処置を同時に行なうことが必要であるとの見解に達し，従来報告されている種々の癌細胞抗原性増強措置のなかでもっとも優れていると考えられる Strauss[31)32)33] の腫瘍組織電気凝固法に，私共の教室において検索を続けている脾動脈結紮術など宿主間葉系賦活法を併施し，癌に対する宿主生体の防禦反応が及ぼす効果について実験的に検討を加えた．

〔I〕 腫瘍組織電気凝固ならびに宿主間葉系賦活措置の Brown-Pearce 癌増殖に及ぼす影響

まず，Strauss の手技に従い in vivo における腫瘍組織の電気凝固法を実施し，これに宿主間葉系賦活措置を講じて，その効果を検討した．

I．実験材料ならびに方法

1．実験動物

生後3～4カ月の体重 1.5～2.0 kg の雄ウサギを用いた．オリエンタル固型飼料および水を与え，同一条件下に1週間飼育した後実験に供した．

2．実験腫瘍ならびに移植方法

名古屋市立大学藤浪外科教室より譲渡をうけた，Brown-Pearce 癌株を当教室においてウサギ大腿部皮下に累代移植して維持し，移植後12～14日目に，壊死に陥っていないことが確認された腫瘍を無菌的に摘出して用いた．

生理的食塩水で2回洗滌した腫瘍に，約5倍量の生理的食塩水を加え，乳鉢内でステンレス製茶こしで磨細して作成した腫瘍細胞浮遊液 1 ml（腫瘍細胞数約 10^7 個）宛をウサギの両側大腿部皮下に注入した．

腫瘍移植後12日目に，両側とも腫瘍が着床増殖で直径 1.2 cm 前後の腫瘍を触知するものを，15羽宛次の4群に分けて実験を行なった．

3．実験群ならびに実施処置

1）腫瘍電気凝固群：右大腿腫瘍を露出し，高周波電気凝固装置（100 V 400 W）に連結した鋭針を腫瘍の15カ所に約 7 mm の深さまで刺入し，4 mega cycle でそれぞれ5秒間通電した．この条件では腫瘍が肉眼的に灰白色に変色する程度にとどまる．周囲の正常組織は凝固しないよう注意した．

2）腫瘍電気凝固＋脾動脈結紮群：右大腿腫瘍電気凝固後，吸入麻酔下に上腹正中切開を行ない，脾動脈本幹を2重に結紮して遮断した．

3）腫瘍電気凝固＋ Mesacton 投与群：右大腿腫瘍電気凝固後，西独 Südmedica 社製間葉系賦活剤 Masacton を 0.2 ml/体重 kg/日，連続5日間筋肉内に投与した．

4）対照群：右大腿部皮下腫瘍の摘出のみを行なった．

4．検索項目ならびに方法

1）左大腿部皮下腫瘍の大きさ：右大腿腫瘍の電気凝固あるいは摘出を行なった後，経過を追って長径および短径を計測し，その平均値を算出した．

2）生存日数：腫瘍を移植してから死亡するまでを生存日数とし，100日以上生存し左大腿部ならびに他の臓器に腫瘍を認めないものを治癒と判定した．

3）間葉系機能：new Congo red index は Alder ら[39]の原法を改め，次の方法で測定した．1% Congo red 生理的食塩水溶液 0.5 ml/kg 体重を一側の耳静脈より注入し，4分後および60分後に対側の耳静脈より5%クエン酸ソーダを 0.4 ml 入れた注射器で正確に 2 ml まで採血する．血漿を分離して，その

1 ml に水を加えて 4 ml とし，光電比色計で 560Å の下に比色し，次式によって算出した．

new Congo red index

$$=\frac{\text{4分後の血清 Congo red 濃度}}{\text{60分後の血清 Congo red 濃度}}\times 100$$

II．実験成績

1．左大腿部腫瘍の大きさの変動（図1）

対照群においては，全例腫瘍は増大を続け移植後20日で平均直径 3 cm をこえ，24日目に死亡したものでは 5 cm の巨大な腫瘍に増大していた．これに反して，腫瘍電気凝固群では18日目までは増殖を続けるが対照群の増殖に較べてやや緩徐で平均直径が 2.5 cm にとどまりその後縮小傾向を示し，30日以上生存した33%においては硬結を触れる程度に退縮したものが多かった．

腫瘍電気凝固＋脾動脈結紮ならびに腫瘍電気凝固＋Mesacton 投与群は，腫瘍電気凝固群とほぼ同様の変化を示したが，20日までの増大がより緩徐で，それ以後の縮小は速やかであった．

2．生 存 率（図2）

対照群は移植後16日から24日の間に腫瘍死した．腫瘍電気凝固群においては18日より28日の間に67%が死亡したが，残る33%は腫瘍が regression し生存を続けた．腫瘍電気凝固＋脾動脈結紮群では24日までに53%が死亡したが，47%が治癒し，腫瘍電気凝固＋Mesacton 投与群では 53%に regression を認めた．電気凝固群および間葉系賦活併施群における死亡例でも，対照群に較べて死亡曲線の下降が緩徐で，延命効果が認められた．

3．間葉系機能の変動（図3）

腫瘍移植前の new Congo red index は平均 1.4

図1　一側腫瘍電気凝固および間葉系賦活後の対側腫瘍の大きさの変動

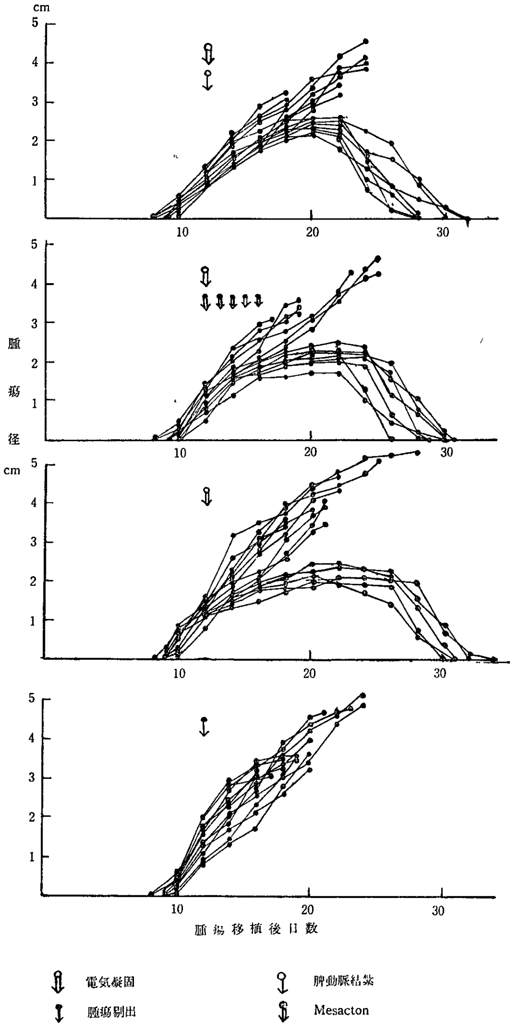
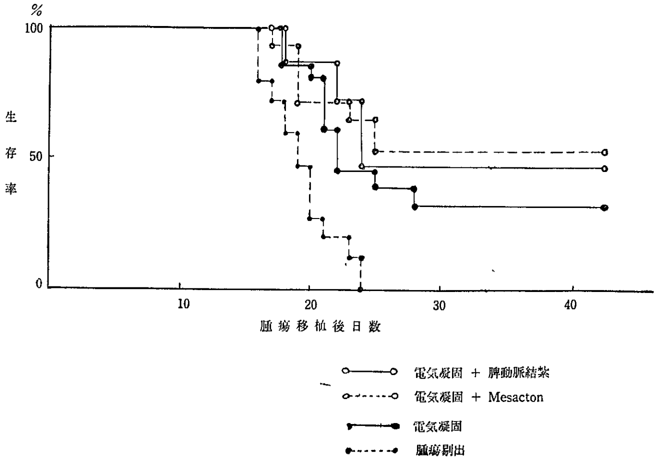
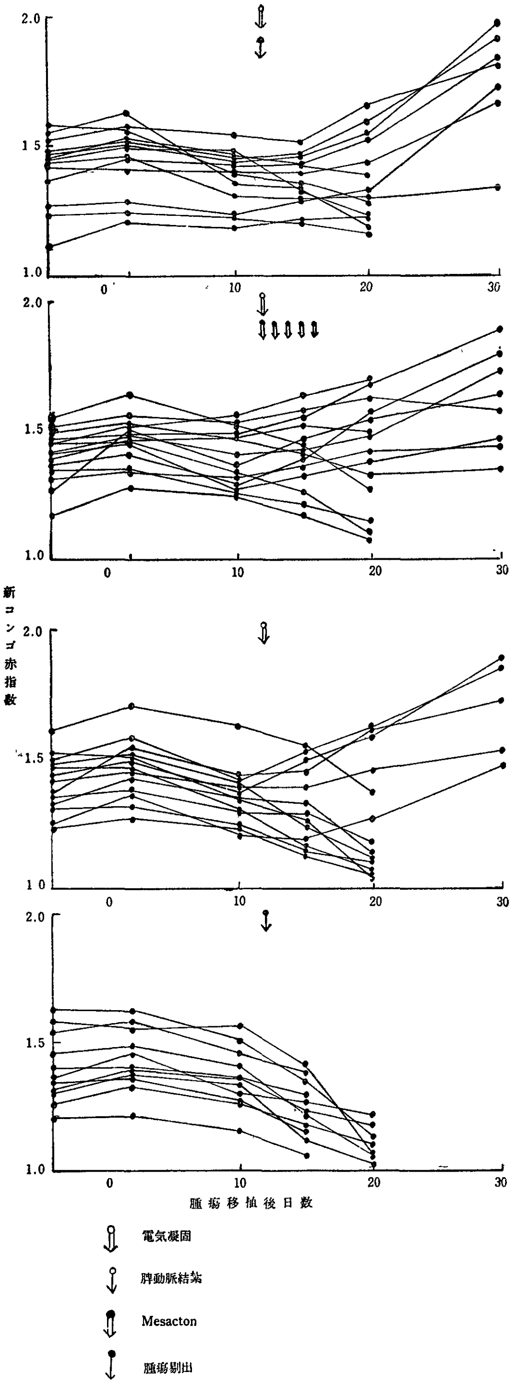


図2　腫瘍電気凝固および間葉系賦活家兎の生存率



で腫瘍移植後一時上昇を示したが，腫瘍の増殖に伴なって下降し，10日目には移植前値をやや下まわっている．対照群においては全例そのまま下降を続け，20日目には平均1.10に低下した．腫瘍電気凝固群でも15日目までは，対照群と同程度に下降を続けたが，以後横ばいとなり，20日以上生存した例においては再び上昇して30日目には術前値を上まわる回復を示した．腫瘍電気凝固＋脾動脈結紮群および腫瘍電気凝固＋Mesacton 投与群では，10日以降の下降が前2群べ緩徐で，20日目には既に上昇の傾向を示し，30日目の回復も腫瘍電気凝固群に較べて著しかった．

図3　腫瘍電気凝固および間葉系賦活家兎の間葉系貪喰能の推移



III．小　括

Brown-Pearce 癌を両側大腿皮下に移植したウサギの一側腫瘍の摘出のみを行なった群では間葉系機能は低下し，他側腫瘍は増大して全例腫瘍死したが，一側腫瘍を電気凝固した群では他側腫瘍の増殖が緩徐で，処置後7～10日後から縮小傾向を示し，33%に腫瘍の regression 並びに間葉系機能の回復を認めた．一側腫瘍の電気凝固に脾動脈結紮あるいは Mesacton 投与の間葉系賦活法を併施した群においては，腫瘍の増大がより緩徐で，その縮小 regression をきたしたもの47～53%にのぼり，間葉系機能の回復も顕著であった．

〔II〕 Adjuvant 加電気凝固腫瘍組織抽出液投与の Brown-Pearce 癌の増殖に及ぼす影響

次に，腫瘍組織電気凝固による癌の免疫療法の臨床応用を容易にする目的で，in vitro で電気凝固した腫瘍組織の抽出液に，Freund の complete adjuvant [40]を加えて投与する方式の腫瘍増殖に及ぼす効果を検討した．

I．実験材料ならびに方法

1．実験動物ならびに実験腫瘍

〔I〕の1に記載したのと同様に雄ウサギならびに Brown-Pearce 癌を用い，腫瘍細胞浮遊液 1 ml（細胞数約 10^7 個）を右大腿部皮下に移植した．

2．抗原作成

移植後12日目の Brown-Pearce 腫瘍を摘出し，腫瘍組織をIと同一の条件で電気凝固した後，腫瘍 1gr につき 5 ml の生理的食塩水を加え硝子滑潰器で，homogenize し，15,000/r. p. m.，30分遠心し，その上清を抗原液として，下記の割合で Freund の adjuvant と混合し使用した．

arlacel A	1.5 ml
流動パラフィン	8.5 ml
結核死菌	200 mg
抗 原 液	10 ml

対照として，電気凝固した筋肉組織および電気凝固

を行なわない腫瘍組織をもって同様の方法で抗原液を作成し adjuvant を加えた.

3．免疫操作

前記の如く右大腿部皮下に Brown-Pearce 腫瘍を移植した翌日から3日間隔で3回，上記 adjuvant 加抗原液 0.2 ml/kg 体重を背部皮下に注射した．10羽宛4群に分けて実験した.

4．実 験 群

1）adjuvant 加電気凝固処置腫瘍抗原群:

2）adiuvant 加無処置腫瘍抗原群: 電気凝固を行なわない腫瘍抗原感作の影響を検討.

3）adjuvant 加電気凝固筋抗原群: 電気凝固により変換された正常組織抗原感作の影響を検討.

4）adjuvant 単独群: adjuvant 投与による免疫担当組織刺戟のみの影響を検討.

5．検索項目

1）腫瘍の大きさの変動（長径と短径の平均）

2）生存日数ならびに生存率

3）間葉系機能の推移（Congo red 法）

Ⅱ．実験成績

1．腫瘍の大きさの変動（図4）

adjuvant 単独群では全例腫瘍が急激な増大を続け，adiuvant 加電気凝固筋抗原群も腫瘍が退縮した1例を除き他はすべて急激な腫瘍の増大を示した.

adjuvant 加無処置腫瘍抗原群では30%が腫瘍移植後16〜18日から腫瘍の増大が停止し，その後縮小して29〜32日目に regression を示したがその70%においてなお腫瘍が増大を続けた．adjuvant 加電気凝固腫瘍抗原群においては60%に腫瘍の regression を認めた．その1例は15日間で僅かに触知する程度に縮小し，他の5例も26〜30日に完全に消失した.

図4 Adjuvant 加抗原注射家兎における腫瘍の大きさの変動

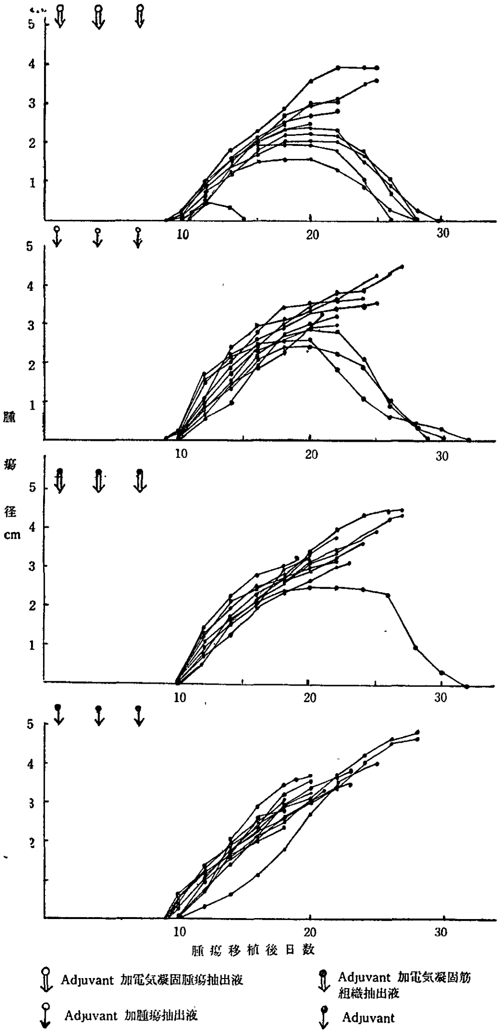
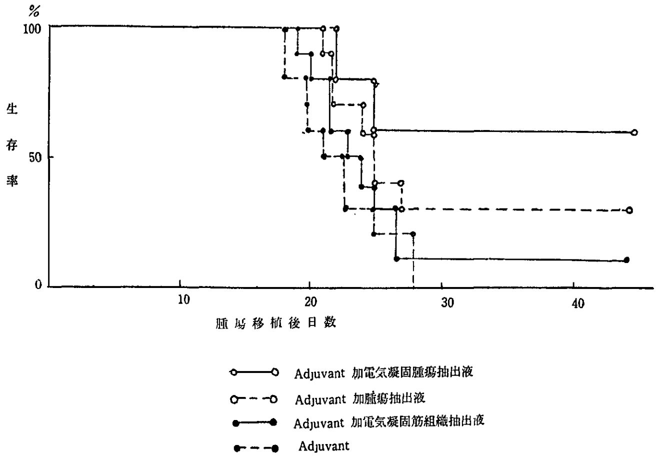


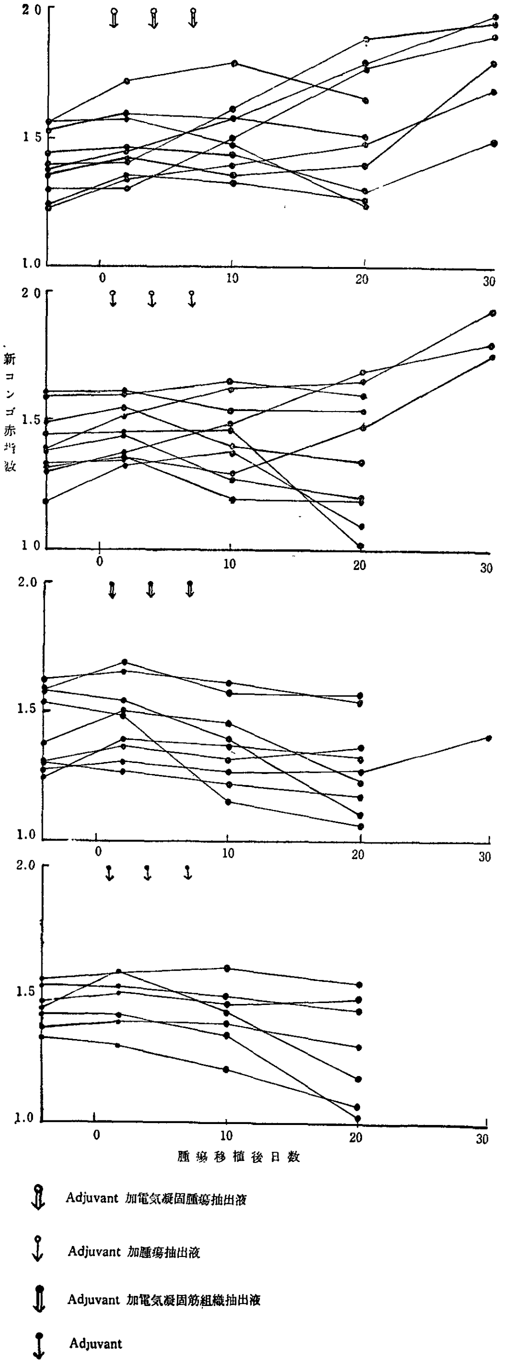
図5 Adjuvant 加抗原注射担癌家兎の生存率



2．生存日数ならびに生存率（図5）

adjuvant 単独群は18〜28日に全例腫瘍死し，adjuvant 加電気凝固筋抗原群も 10%に腫瘍の消失を認めたのみで，他は 19〜27日に死亡した．adjuvant 加無処置腫瘍抗原群では腫瘍が退縮して生存した動物は30%にとどまったが，adjuvant 加電気凝固腫瘍抗原群では60%が治癒生存した．

図6　Adjuvant 加抗原注射担癌家兎における間葉系貪喰能の推移



3．間葉系機能の推移（図6）

adjuvant 単独群および adjuvant 加電気凝固筋抗原群においては大多数が腫瘍の増殖にともなってnew Congo red index の低下を示し，早期死亡例において特にその低下が高度であった．adjuvant 加腫瘍抗原群では腫瘍の退縮した3例は new Congo red index の上昇を示しているが，死亡例においてはやはり下降の傾向を認めた．adjuvant 加電気凝固腫瘍抗原群においては，比較的早期より new Congo red index の上昇傾向を認める例が多く，腫瘍退縮例では，処置前に較べて著しい上昇を示している．

III．小　括

摘出した腫瘍組織に in vitro で処置を加えその抽出液を抗原として Freund の adjuvant を加えて，腫瘍移植後3回投与して効果を観察したところ．未処理の腫瘍組織抽出液を投与した群では腫瘍の退縮例は30%にとどまったが，電気凝固した腫瘍組織を抗原とした群では60%の治癒例を得た．いずれの群においても死亡例では間葉系機能の低下を認めたが生存例では上昇傾向を示していた．電気凝固した筋組織を抗原として同様の実験を試みたが，腫瘍の増殖を抑制する効果は殆んど認められず正常組織の変換抗原では宿主の抗腫瘍性反応を誘起せしめ得ないことが判明した．

〔III〕腫瘍組織電気凝固および間葉系組織賦活措置の免疫学的宿主抵抗性に及ぼす影響

in vivo および in vitro の腫瘍組織電気凝固と間葉系賦活によって宿主生体内に誘起された抗腫瘍性防禦反応を免疫学的に検討した．

I．実験方法

1．腫瘍組織電気凝固後の同株腫瘍に対する抗移植性

両側大腿部皮下に Brown-Pearce 腫瘍細胞，10^7個を移植後，12日目に一側腫瘍の電気凝固を行ない他側腫瘍の regression を認めたウサギに同株腫瘍細胞 10^7 個を再移植し，その腫瘍の増殖の様相，生存率ならびに間葉系機能（new Congo red index）を検索した．

2．腫瘍組織電気凝固後の宿主血清中における腫瘍抽出液感作赤血球凝集素価の消長

in vivo 腫瘍組織電気凝固を行なったウサギおよび in vitro 電気凝固腫瘍抽出液加 adjuvant 投与ウサ

ギの血清を経過を追って採取し，Boyden[41]法によって腫瘍抽出液感作赤血球凝集素の検出を行なった．

1）材　料

緩衝食塩水：と生理的食塩の Sörensen リン酸塩緩衝液（pH 7.2）と生食水を混じて作製．

羊赤血球：Alsever 液を用いて採血，4°C に保存し，10日以内に使用．

タンニン酸（メルク製）：使用に際して2万倍希釈液（pH 7.2）を調製．

抗血清：被検血清は空腹時に耳静脈より採取した血液より分離，−80°C に保存，不活性化（56°C，30分）して使用．

血清希釈液：羊血清を不活化し，使用血球で吸収したものを1％に含有させた緩衝食塩水を用いた．

2）方　法

a）赤血球のタンニン酸処理：3回洗滌した血球1容量に対し，緩衝食塩水2容量，2万倍タンニン酸容液3容量を混和，室温10分間放置，緩衝食塩水で1回洗滌して使用．

b）タンニン酸処理赤血球の抗原感作：該血球1容量に緩衝食塩水2容量，抗原液（5 mg/dl）3容量を混和，37°C 30分間放置した後10倍量の血清希釈液で2回洗滌後20倍容量の血清希釈液を加え，5％感作血球液を調製．対照として別にタンニン酸処置のみの赤血球，タンニン酸で処置せず抗原感作の操作のみを行なった血球および正常血球の3種類5％赤血球液を作製．

c）赤血球凝集反応の術式：被検血清の倍々希釈系列（各管 0.2 ml）を上記の希釈倍数を用いて4列作り，第1列に5％感作赤血球，第2列，第3列および第4列にはそれぞれ上記対照血球液を 0.04 ml ずつ加えて室温に放置，2時間および12時間後，管底像をみて判定．判定基準は，Boyden および Stavitsky の基準に従った[41)42)43)44)45)]．

II．実験成績

1．腫瘍組織電気凝固後の同株腫瘍に対する抗移植性（図7）（図8）

全例において再移植後10〜12日に腫瘤が発生し，18〜22日まで増殖を続けて平均直径 1.8〜3.3 cm に達したが，その後縮小して28〜31日に完全に消失し，全例生存した．この経過中における new Congo red index の推移は腫瘍の増大している期間においても大多数が上昇の傾向を示し，腫瘍退縮時には半数ちかくがかなりの上昇をきたしていを．

2．腫瘍組織電気凝固後の宿主血清中における腫瘍感作赤血球凝集価の消長．（図9）（図10）

1）in vivo における腫瘍組織電気凝固後の変化．

腫瘍電気凝固群：凝集素の出現したものが 4/15 例で，いずれも腫瘍が退縮したウサギで，処置後10日に1例，20日に3例であるが，30日後には全例消失した．

腫瘍電気凝固＋脾動脈結紮群：7/15例に出現，処置後10日に5例，20日に2例で40日後には消失した．腫瘍が退縮した7例中6例に出現し，腫瘍死例には認められなかった．

腫瘍電気凝固＋Mesacton 投与群：5/15例に出現，処置後10日に2例，20日に3例で40日後には消失した．腫瘍退縮例8例中5例に出現していた．

対照群（一側腫瘍摘出のみ）：1/15例に処置後10日に出現したが，きわめて低値であった．

2）ajuvant 加腫瘍組織抽出液投与後の変化．

adjuvant 加電気凝固腫瘍組織抽出液抗原群：凝集素の出現したものは7/10例で，初回投与後10日4例，20日3例で，50日後に全例消失した．

adjuvant 加腫瘍抽出液抗原群：5/10 例に出現した．投与後10日2例，20日後1例，30日後2例で40日後には消失した．抗体価は adjuvant 加電気凝固腫瘍抽出抗原群に較べて低値のものが多かった．

adjuvant 加電気凝固筋組織抽出液抗原群：3/10 例

図7　腫瘍電気凝固により治癒した家兎に再移植した腫瘍の大きさの変動

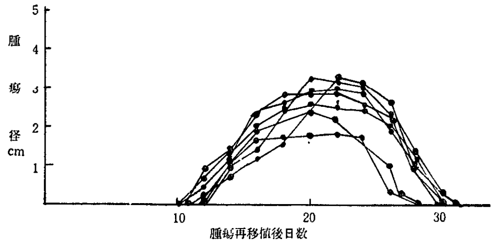
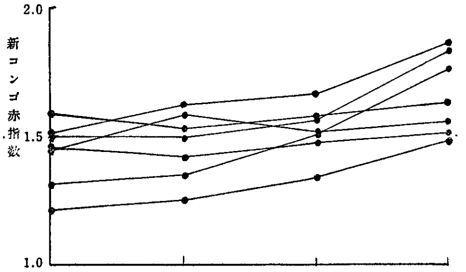


図8　腫瘍電気凝固治癒家兎の同株腫瘍移植後における間葉系機能の推移



に出現し，10日目1例，20日目2例であったが，いずれも低値で，30日目に消失した．

adiuvant 単独群：1/10例に20日目にのみ出現したが，きわめて低値であった．

III. 小　括

腫瘍組織電気凝固を行ない，Brown-Pearce 腫瘍が退縮して治癒したウサギに，Brown-Pearce 腫瘍を再移植したところ，腫瘍の着床増殖を認めたが，短期間に縮小消失して，全例生存した．この経過中において，腫瘍の増殖している時期にも間葉系機能の上昇の傾向を示し，抗腫瘍性防禦力の増大していることが推察された．

腫瘍組織の電気凝固をうけたウサギおよび adjuvant を加えた電気凝固腫瘍組織抽出液の投与をうけたウサギの血清中に，処置後10日目頃より，腫瘍感作赤血球凝集素の出現が認められた．凝集素は腫瘍の退縮した例に多く出現し，腫瘍死例には認められなかった．なお間葉系賦活措置の併施により，凝集価の出現期間が長くなる傾向が認められた．

図9　腫瘍家兎の血清抗体価

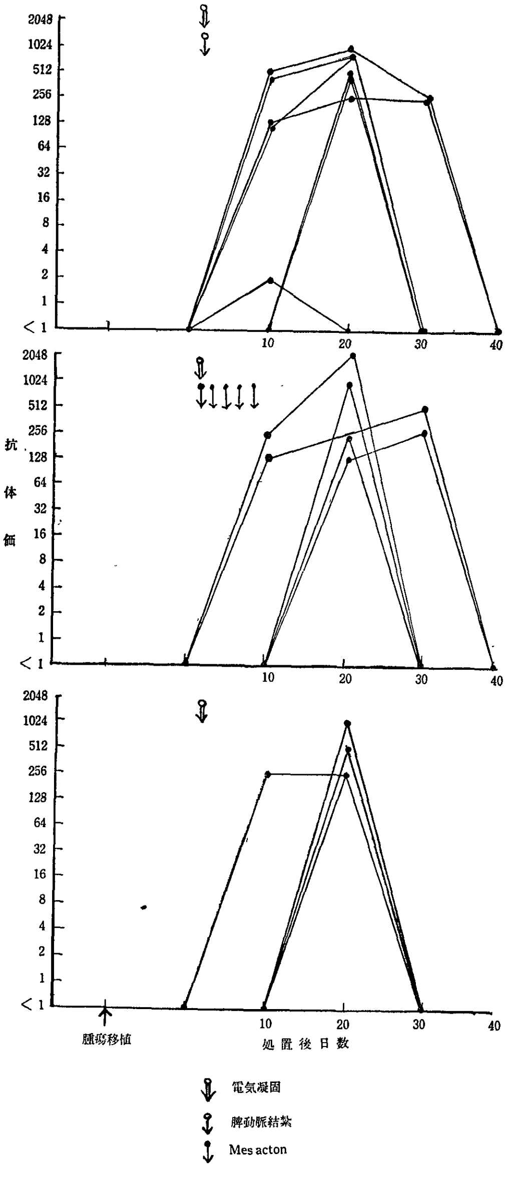
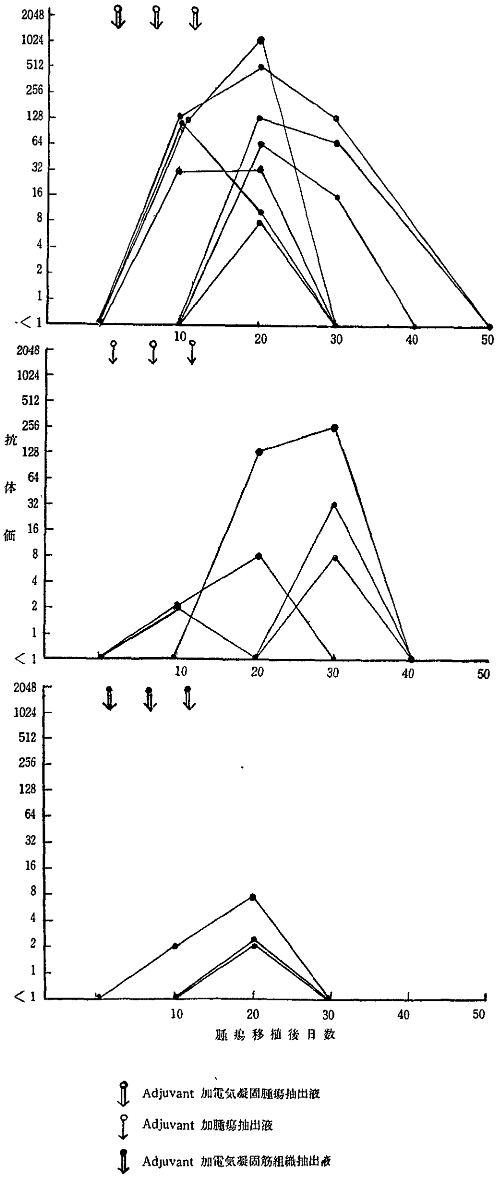


図10　腫瘍家兎の血清抗体価



〔IV〕 電気凝固腫瘍抽出液の抗原性の解析

腫瘍組織抽出液の如何なる分画に特異抗原性が存在するかを検索するため，下記の方法で蛋白および多糖体分画（それぞれ PF および CF と略記）を作製し，それぞれに Freund の adjuvant を加えて投与する方式で，腫瘍増殖に及ぼす効果を検討した．

I．実験方法

分画法ならびに免疫法

浅見[46)47)]らの方法に従って分画した．すなわち

1．P. F. は電気凝固腫瘍抽出液に50%三塩化醋酸を最終濃度10%になるように加え，一夜氷室に置いた後，遠心して沈澱を集め，NaOH に溶かして再び三塩化醋酸で沈澱する操作を繰り返して得られたものである．

2．C. F. は電気凝固腫瘍抽出液を三塩化醋酸で除蛋白した上清に5倍量の methyl alcohol を加えて最終濃度を約83%とし，一夜氷室に置いた後，遠心して沈澱を集め，少量の水に溶かし，更に三塩化醋酸を加えて除蛋白し，その上清に再び methyl alcohol を加えて沈澱する操作を繰り返して得られたものである．

P.F.，C.F. ともに透析後，alcohol で集め，デシケーター中で乾燥保存し，各分画を生理的食塩水溶液としてIIの2，抗原作成の項で表示した割合で Freund の adjuvant を加え，それぞれの adjuvant 加抗原液 0.2 ml/kg 体重宛8羽のウサギの背部皮下に腫瘍移植後1日目より3日間隔で3回注射した．

II．実験成績（図11）

蛋白分画溶液に adjuvant を加えて投与した群の50%が腫瘍の退縮を認めて生存したが多糖体分画溶液に adjuvant を加えて投与した群では 12.5%の生存率を認めるにすぎなかった．

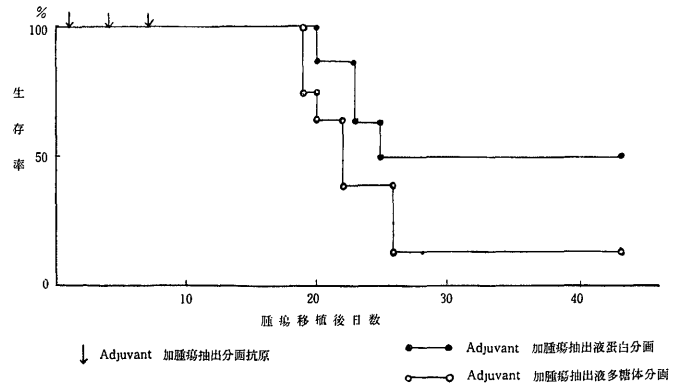
III．小　括

電気凝固した腫瘍組織の抽出液の蛋白分画に Freund の adjuvant を加えて投与した担癌ウサギが50%の生存を示すのに反して，多糖体分画を投与したものの生存率は12.5%にすぎず，電気凝固によって生じた腫瘍抗原は主に蛋白分画に含まれているものと考えられる．

考　察

近年，腫瘍の特異性抗原の存在を主張する報告が次第に増加している．例えば，石川[48)49)50)]らは血清中の癌特異抗原は，α_1，α_2，β globulin 分画に存し，全因子が証明される場合とその一部が現われる場合があるが，胃癌，子宮癌，その他の人癌を通じて，共通の抗原が存在するのみならず，更に人癌と動物癌の間に，共通の抗原も認められるとしている．また，Zilber[51)52)53)]らは，人原発生肝癌の蛋白分画でモルモットを感作した後，正常肝の蛋白分画で脱感作し，次いで最初の肝癌抗原で anaphylaxy を発現させることによって，肝癌組織内に正常組織に存在しない特異抗原が含まれていることを実証し，同様の感作と脱感作を巧みに組合わせた方法で，肝癌，胃癌および子宮癌に共通の抗原の存在することを示している．これらの研究成績は，人癌においても癌に特異的な抗原の存在することを示唆するものであるが，一方において Weiler[54)55)]，Green[56)57)]らは，正常組織には認められない，しかも癌に特異的な抗原の存在について，むしろ否定的な見解を表明している．

図11 Adjuvant 加腫瘍抽出液分画注射担癌家兎の生存率



このように人癌における特異的抗原の存在は．未だ普遍的に容認される段階に達しておらず，臨床的に悪性腫瘍の大多数が，進行性の増殖，転移の形成，再発を営む事実から，仮令癌特異抗原が存在するとしても，宿主に非自己として認識され難い，極めて微弱なものと考えられる．これが癌の免疫学的療法の成功をはばんできた最大の障壁といえよう．

ところで，最近免疫学的に注目を浴びている所謂自己免疫疾患とよばれる一連の疾患の病態生理の研究成果から，病的な代謝によって変化した臓器の組織内には，正常蛋白と異なった蛋白が生成され，これが抗原性を発現して，特定の臓器に反応をおこすものと考えられている．他方 Landsteiner[58)59)] 一派は，家兎血清蛋白を formaldehyde で処理したところ，家兎に対して明らかに抗原性を発揮するようになったと報告し，朝隈[60)] は，モルモット血清蛋白および牛血清 albumin を nitrogen mustard あろいは tespamin にて処理し，免疫学的特異性に変化をきたすことを証明している．これらの代謝異常ならびに各種薬剤の影響によって自己固有蛋白の免疫学的特異性が変換され，自己に対して抗原性を発揮するようになる現象は，癌の特異抗原の存在が明確にされていない現状において，その免疫学的療法の可能性を検討する上に重大な手掛りとなるものである．すなわち人為的に何らかの方策によって，癌組織の抗原構造を修飾あるいは変換し，宿主に非自己として認識させ，これに対する免疫学的反応を発動せしめ得ることが期待される．かかる構想の可能性を裏付けるものとして，Stewart[61)] の報告例は示唆に富むものである．すなわち，手術不能の子宮筋肉腫の病例にラヂウム治療を行なっていたところ，突然高熱，全身の発疹など過敏病状を発現し，その後巨大な腫瘍が急速に消失したという．おそらく放射線あるいは血行の阻害などの原因によって，瘍腫組織の蛋白に何らかの変化がおこり，その変化した蛋白に対し患者が過敏化され，強力な免疫反応が誘致された結果であろうと推測される．

以上の如き実験的研究あるいは臨床的知見に基づいた癌免疫療法として，癌の抗原性増強措置すなわち強化免疫法という概念が生れ，緒言に述べた如く，腫瘍組織内異種血清注入法[62)63)]，腫瘍の結紮開放法[64)]などが実験的に検討されたが，これらの方法では抗移植性の反応の増強が顕著であっても，既に着床増殖している腫瘍に対しては効果が少なく，また臨床的応用にも難点が少なくない．そこで臨床応用の容易な手段として，in vitro において腫瘍組織を制癌剤[26)65)66)] あるいは放射線で処理し[9)29)67)68)69)70)]，宿主に投与する方法が試みられているが．薬剤を均等に作用させることの困難性やX線照射量の過不足などの原因によるものか，未だ臨床的にはさほどの効果が挙げられていないようである．

これに反して，Strauss[31)32)33)] の腫瘍組織電気凝固法は，先述した如く多数の臨床例について，検討され，見るべき遠隔成績を挙げ，しかも広く普及している電気凝固装置を以て，容易に実施しうる手段であるから，今後積極的にとりあげられるべき方法といえよう．

著者も，ウサギの Brown-Pearce 癌を対象として本法の追試を試み，Strauss の実験成績と同様の実験成績の結果が得られ，2カ所に移植した腫瘍の一側を電気凝固すると，7～10日後から他側の腫瘍が縮小し，33% のウサギにおいて腫瘍の完全な regression を認めた．その間葉系機能の動向の観察において，腫瘍の増殖に伴なって低下した機能が，腫瘍の電気凝固措置によって回復の傾向を示したが，電気凝固の効果が認められなかった動物においては，間葉系機能の回復が認められず斃死するに至った．この現象は逆に，担癌によって間葉系機能が低下していたために，電気凝固によって癌の抗原構造が変換されても，これを非自己と認識する反応をおこし得ず，腫瘍が増殖を続け，さらに宿主間葉系機能を阻害し，遂に死亡するに至ったものと解釈される．健康なウサギに腫瘍を移植した実験において，このような事態がおこり得るのであるから，諸家の認める如く[71)72)73)74)75)76)77)78)79)80)81)82)83)]，間葉系の抗体産生能あるいは homograft 拒否反応力の低下をきたしている担癌患者なかんずく間葉系組織の活力減弱の高度な進行癌あるいは末期癌患者においては，腫瘍組織の電気凝固を実施しても，効果を期待し難いことが予測される．

そこで著者は，腫瘍組織電気凝固法と同時に間葉系賦活とを実施すれば，間葉系機能が障害されている担癌患者においても，免疫学的生体防禦反応の発動を期待することができ，間葉系機能がさほど低下していない場合でも腫瘍電気凝固の効果をより増大せしめ得るものとの想定の下に，本研究に着手したのである．間葉系賦活法として，教室において検索を続けている脾動脈結紮術ならびに間葉系賦活剤 Mesacton の投与を実施した．

脾動脈結紮術については，既に水上[81)]が報告している如く，一定の組織への血行が障害されると Caspari[82)] らが提唱している所謂 necrohormon が発生し，これと同一系統に属する組織に新生細胞の増殖が惹起される現象に基づいて，間葉組織系の代表的臓器であ

る脾臓に流入する動脈血を急激に減少せしめ，これによって造成される脾 necrohormon によって，生体の全間葉組織系を賦活し，その活力を増大して防禦力を増強せしめんとするものである．実験的に間葉系機能の亢進，移植腫瘍の増殖抑制効果が確認されているのみならず，臨床的に癌患者においても，脾動脈結紮によって間葉系の貪喰能および diphtheria toxoid に対する抗体産生能を改善さらには亢進せしめることが判明し，これらの間葉系の機能活性化は非特異的なものとみなすべきであるが，進行性の肺癌患者で，術後肺腫瘍の著しい縮小ならびに全身状態の改善を認め，1年5カ月の生存を得ていることから，抗腫瘍性宿主防禦力の増強をも，もたらしているようである．この現象については，脾動脈結紮を実施した際の影響によるものか，肺腫瘍への血行の阻害など何らかの機作によって，癌組織の抗原性に変化をきたし，賦活された間葉系がこれに対して反応を示した結果とも想像され．癌免疫療法の観点からも興味深い．

一方 Mesacton は，幼若動物の胎生期間葉系組織に富む臓器からの活性抽出液で，その組成については明らかでないが，蛋白成分を含まないので過敏反応をおこす危はない．教室癌症例に投与して，間葉系機能に及ぼす影響を検索した結果，diphtheria toxoid に対する抗体産生能は，投与前に正常であったものではさほどの効果を認めなかったが，低下していた例においては，かなりの改善が得られ，間葉系賦活剤として実用に耐える臓器製剤である．

さて，腫瘍組織電気凝固にこれらの間葉系賦活措置を併施したところ，腫瘍の増殖に伴なって低下した間葉系機能の回復を認めると共に，腫瘍組織の電気凝固のみを行なった場合よりも腫瘍の縮小が速やかで，regression 例も大幅の増加が認められたのである．実験腫瘍において得られた効果を，直ちに臨床的に人癌に期待することは困難で，末期癌患者の疲弊した間葉系組織機能は，これらの措置を講じても賦活し得ない場合も少なくないものと考えられるが，教室において切除不能の再発癌あるいは末期癌14症例（胃癌5例，直腸癌4例，甲状腺癌2例，小腸癌，乳癌および下顎癌各1例）に対して，体表の腫瘍巣の電気凝固と，脾動脈結紮または間葉系賦活剤の投与を行なった結果，10例において自覚症状の軽快，一般状態の改善などの効果を認め，8例に，腫瘍の増殖の抑制が観察され，より優れた間葉系賦活が開発されれば，さらに確実な効果を期待し得るものと考えられる．

このような in vivo における腫瘍組織電気凝固法は，体表の腫瘍あるいは口腔癌，直腸癌など体表にちかい腫瘍でなければ実施が困難で，臨床作用の適応が限定される．そこで著者は，その適応を拡大すべく，in vitro で電気凝固した腫瘍組織の抽出液に Freund の adjuvant を加えて投与する方法の効果を検討した．すなわち主腫瘍巣切除に終った症例あるいは一応根治的手術が実施されたが，再発の可能性が高いと考えられる患者の切除腫瘍を電気凝固し，その抽出液を抗原として免疫療法を行なわんとするものである．本方式は，腫瘍巣の剔除後に免疫措置を講ずるので．最近提唱されている宿主の癌に対する免疫学的寛容あるいは，immunological paralyse 状態の解消[86)87)88)89)90)91)92)93)94)95)96)97)98)99)100)101)102)103)104)105)106)107)108)109)110)]という観点からも合目的といえる．すなわち，宿主から腫瘍を剔除して，免疫寛容状態の解除をはかり，しかる後に癌の変換抗原を授与して強化免疫を成立させようという構想である．

癌細胞 homogenate ないしは抽出液に Freund の adjuvant を加えて注射する方法は，既に Finney[83)], Graham[85)] らによって試みられているところであるが，著者は電気凝固しない腫瘍抽出液に adjuvant を加えて投与した群を対照として，adjuvant 加電気凝固腫瘍抽出液投与の腫瘍増殖に及ぼす影響を観察したところ，電気凝固処理を行なった群において対照群の2倍の動物に腫瘍の退縮が認められた．これは in vivo で腫瘍の電気凝固を行ない，間葉系賦活措置を併施した群の成績を上まわるものであり，抗原液の保存によって，随時反覆して投与することが可能であるのみならず，その手段も簡易であることから，今後臨床例を対象に効果を検討したいと考えている．

これら一連の実験において認められた腫瘍組織の電気凝固による癌増殖の抑制は，果して腫瘍も宿主の間に免疫反応が成立した結果によるものであろうか？．この点について解析するために，まず腫瘍の電気凝固によって癌の治癒した動物に，同株の腫瘍細胞の再移植を試みたところ，着床してかなりの大きさにまで増殖するが，その後縮小退縮して全例生存し，抗移植免疫の成立していることが推測された．その経過中の間葉系機能の推移を観察すると，腫瘍が増殖している時期においても低下せず，むしろ上昇の傾向を示していることは，抗移植免疫の成立させている宿主側の優位な状態を窺知せしめるものといえようう．

次に，宿主の抗腫瘍性防禦反応の発動をより直接的に検索すべく，腫瘍組織の電気凝固を行なったウサギの血清を経過を追って採取し，Boyden 法[41)]により腫瘍感作赤血球凝集素の検出を試みた結果，処置後10日前後から，その出現を認め，10～20日間かなりの高値

を持続していることが判明した．しかし凝集素は全例に出現するのではなく，腫瘍の退縮治癒する動物に多く出現し，腫瘍化したものには認められなかった．これは腫瘍の抗原性増強手段によって，宿主との間に免疫反応が誘起された場合に腫瘍増殖の抑制がおこることを物語るものである．免疫反応の不成立には電気凝固手技の不手際による腫瘍の抗原性増強が不充分な場合が多いと推測されるが，間葉系の活力減衰の結果，たとえ腫瘍の抗原性が増強されていても，宿主側がこれに反応し得ない場合も少なくないものと考えられる．腫瘍組織の電気凝固のみを行なった群に較べ，多数の治癒例の得られた間葉系賦活措置併施群においては，腫瘍感作赤血球凝集素の出現率が高く，しかもその出現期間が長かったことは，著者の見解を支持するものであり，強化免疫療法を実施する場合に，間葉系賦活措置の併施の必要性を再認識せしめるものといえよう．

一方 in vivo で腫瘍組織を電気凝固し，その抽出液に Freund の adjuvant を加えて投与した場合にも，血清中に凝集素の出現が認められ，その投与を反覆すれば，高値を持続的に維持せしめ得ることが判明した．かかる点からも本方式の臨床応用の効果が期待される．

このような体液性抗体の出現は，比較的抗原性が高い実験腫瘍において認められても，人癌の抗原性増強によっておこり得るか否かは甚だ疑問といわざるを得ないが，先述した教室における腫瘍組織の電気凝固を実施した癌患者14例中7例に，施術後1～2週間より，その患者の癌組織抽出液で感作した赤血球の凝集素の出現が確認されており，著者の行なった動物実験と軌を一にして，腫瘍の増殖抑制傾向の認められた症例に高値に出現を認め，免疫反応の成立を示唆している．

これまでに述べてきた如く，腫瘍組織の電気凝固によって，腫瘍細胞の抗原構造が修飾あるいは変換され，これが宿主に非自己として認識されて，宿主の防禦反応の発動を促したものと判断される抗腫瘍効果を認め得たのであるが，その効果をより確実にするためには，著者の実験成績から，私共の提唱する宿主間葉系賦活法の改良と共に純度の高い抗原を使用することが考えられる．その第一段階として，腫瘍抽出液の如何なる分画に含まれているものかを検索するため，蛋白分画と多糖体分画に大別分離し，各々が誘起する宿主の抗腫瘍性反応の比較を行なった結果，主として蛋白分画に含まれているものと推定された．今後さらに抗原の分離精製に研究を進める所存である．

総括および結論

癌の免疫学的療法のひとつである腫瘍細胞の抗原性増強法を実施する場合に，担癌生体においては屢々間葉系機能の低下をきたしており，充分な免疫反応の成立を期待し難い場合が多いので，宿主間葉系賦活措置を併施することが必要であるとの見解の下に，腫瘍組織の電気凝固による抗原性増強法と脾動脈結紮術または薬剤による間葉系賦活法を併せ施行する方法ならびに in vitro で電気凝固した腫瘍組織の抽出液に Freund の adjuvant を加えて投与する方法を考案し，Brown-Pearce 癌を移植した雄性ウサギを対象に，その効果を観察した結果，次の知見ならびに結論を得た．

1． 両側大腿部皮下に腫瘍を移植し，12日後に増殖した腫瘍の一側を電気凝固すると，33%に他側腫瘍の退縮治癒を認めるにすぎなかったが，腫瘍の電気凝固に脾動脈結紮を併施したものでは47%，間葉系賦活剤 Mesacton を投与したものでは53%の治癒を認めた．これらの動物では，腫瘍電気凝固のみのものに較べ，腫瘍増殖期における間葉系機能の低下が軽微で，腫瘍退縮時の回復も顕著であった．

2． 摘出した腫瘍組織を in vitro で電気凝固し，その抽出液に Freund の adjuvant を加えて，腫瘍移植後3回投与すると，60%に腫瘍の退縮治癒を認めた．処理しない腫瘍組織抽出液に Adjuvant を加えて投与したものでは治癒率は30%であった．いずれの群においても死亡例では間葉系機能の低下を認めたが，治癒例においては上昇傾向を示していた．

一方電気凝固した筋組織抽出液を抗原として同様の実験を行なったが，腫瘍の増殖を抑制する効果は殆んど認められず，正常組織の抗原性を増強しても，抗腫瘍性反応は誘起されないことが判明した．

3． 腫瘍組織の電気凝固を行ない，腫瘍が退縮治癒した動物に，同株腫瘍を再移植したところ，腫瘍の着床増殖を認めたが，全例において退縮治癒を認め，抗移植性免疫の成立することが推測された．

4． 腫瘍組織の電気凝固および adjuvant を加えた電気凝固腫瘍組織抽出液の投与を行なった動物の血清中に，処置後10日頃より，同株腫瘍で感作した赤血球の凝集素の出現が認められた．これは腫瘍の退縮治癒動物に多く出現し，腫瘍死例には認められなかったことから，腫瘍と宿主双方の条件が揃い，免疫反応の成立した場合に腫瘍の増殖抑制がおこるものと考えられた．またこれらに間葉系賦活措置を併施した動物においては凝集素の出現期間が長い傾向を認めた．

5. 電気凝固した腫瘍組織の抽出液の蛋白分画に Freund の adjuvant を加えて投与した担癌動物が 50%の治癒生存を示すのに反し，多糖体分画に adjuvant を加えて投与したものの治癒率は 12.5%にすぎなかったことから，電気凝固によって生ずる変換抗原は，主として腫瘍組織の蛋白分画に存するものと推定される．

以上の実験成績から，腫瘍組織の電気凝固法は腫瘍に対する宿主の免疫学的防禦反応を誘起するものであるが，宿主の間葉系機能の低下している場合には，充分な免疫反応の成立し難い場合があり，積極的に宿主間葉系の機能賦活措置を併施することによって，効果を増強せしめ得るものであると考える．

稿を終るに臨み，終始御懇篤な御指導，御校閲を賜つた恩師水上哲次教授，ならびに御教示下された小坂進講師に心から感謝の意を捧げます．なお本学癌研究所，西東利男教授，越村三郎教授の御教示，御援助に深く感謝の意を捧げるものでございます．なお本研究は文部省がん特別研究費によるものである．

文献

1) **水上哲次** : 日医新報, **2063**, 9 (1963).
2) **水上哲次** : 日医新報, **1805**, 21 (195a).
3) **水上哲次** : 最新医学, **1770**, 13 (1958).
4) **水上哲次** : 外科, **21**, 208 (1959).
5) **水上哲次** : 老年病, **3**, 746 (1959).
6) **Woglom, W. H.** : Cancer Rev., **4**, 19 (1929). 7) **Preh, R. T. & Main, T. M.** : J. Nat. Cancer Inst., **18**, 769 (1957). 8) **相沢 幹** : 移植, **1**, 31 (1966). 9) **武田勝男** : 最新医学, **20**, 2826 (1965).
10) **平井秀松** : 臨床科学, **1**, 96 (1965).
11) **菊地由生子・山脇慎也・武田勝男** : 癌の免疫処理, **1**, 10 (1995). 12) **相沢 幹** : 癌の免疫処理, **1**, 31 (1966). 13) **武田勝男** : 日本病理学叢書, **12**, 276 (1957). 14) **武田勝男・相沢幹** : 癌研究の進歩, **2**, 563 (1960).
15) **Riggs, C. W.** : Nature, **200**, 233 (1963).
16) **Ono, H.** : Arch. Jap. Chir., **33**, 16 (1964). 17) **Nagamatsu, Y.** : Arch. Jap. Chir., **33**, 753 (1964). 18) **Klein, G.** : Cancer Res. **20**, 1561 (1960). **17**, 11 (1962).
19) **Witebsky, E.** : Cancer Res., **21**, 1216 (1961). 20) **Yoshida, T. O. & Soutehahn, C. M.** : Jap. J. Exper. Med., **33**, 326 (1963).
21) **Eversoy, T. C. & Cole, W. H.** : Ann. Surg. ,**144**, 366 (1956). 22) **Woodruff, M. F. A.** : Lancet, II, 265 (1964). 23) **Foley, E. J.** : Cancer Res., **13**, 835 (1953).
24) **Psehn, R. T. & Main, J. M.** : J. Nat. Cancer Inst., **18**, 769 (1957). 25) **Wedd, B. H., Morson, A. C. & Russ, S.** : J. Path. Bact., **18**, 566 (1914). 26) **Hashimoto, Y., Ishidate, M. & Takaku, M.** : GANN, **56**, 23 (1965). 27) **武田勝男・相沢幹** : 第23回日癌記事, 299 (1964). 28) **Teperson, H.** : Radiology, **69**, 14 (1953). 29) **Klein, G. & Sjögren, H. O.** : Cancer Res., **20**, 1561 (1960). 30) **Rosenthal, I. I. & Turell, R.** : J. Am. Med. Ass., **167**, 1602 (1958). 31) **Strauss, A. A., Appel, M. & Saphir, O.** : Am. J. Surg., **104**, 37 (1962).
32) **Strauss, A. A., Saphir, O. & Appel, M.** : Schw.: Schw. Med. Wschr., **86**, 606 (1956). 33) **Strauss, A. A. & Strauss, H. A.** : J. Amer. Med. Ass., **104**, 1480 (1935). 34) **伊藤 洋** : 実験腫瘍学, I, 556 (1966). 35) **Fromme, A.** : Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des karzinoms. Dresden und Leipzig, Theodorstein Kopff, 130 (1953). 36) **Lytton, B. & Hughes, L. E.** : Lancet, I, 69 (1964).
37) **水上哲次・小坂 進** : 日医新報, **2264**, 9 (1967). 38) **Barr, M. & Fairly, M. & Fairly, G. H.** : Lancet, I, 305 (1961).
39) **Alder, H. & Reimann, F.** : Zschr. Exper. Med., **47**, 617 (1925). 40) **Freund, J. & McDermott, K.** : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **49**, 548 (1942). 41) **Boyden, S.** : J. Exper. Med., **93**, 107 (1951).
42) **Stavitsky, A. B.** : J. Immunol., **72**, 360 (1954). 43) **Stavitsky, A. B.** : J. Immunol., **72**, 368 (1954). 44) **Stavitsky, A. B. & Arquilla, E. R.** : J. Immunol., **74**, 306 (1955). 45) **Stavitsky, A. B.** : Internat, Arch. Allergy, **13**, 1 (1958).
46) **Saito, T.** : Jap. J. Tuber, **3**, 75 (1955).
47) **浅見 望** : 日細菌誌, **9**, 271 (1954).
48) **石川大刀雄・高柳尹立** : 日新医学, **44**, 361 (1959). 49) **天野重安・石川大刀雄・進藤宙二・西岡寿弥・三宅康雄** : 最新医学, **14**, 2762 (1959). 50) **石川大刀雄・高柳尹立・健部守昭・朝倉志良・内田 一** : 岡山地方癌研究会々報, **3**, 8 (1959). 51) **Zilber, L. A.** : J.

Nat. Cancer Inst., 18, 341 (1957). 52) **Zilber, J. A. :** Cancer Res., 5, 291 (1958). 53) **Zilber, L. A. :** Neoplasma, 6, 337 (1959). 54) **Weiler, E. :** Brit. J. Cancer, 10, 553 1956). 55) **Weiler, E. :** Zschr. Naturforsch., 76, 324 (1952). 56) **Green, H. N. :** Ann. N. Y. Acad. Sci., 68, 268 (1958). 57) **Green, H. N. :** Brit. Med. Bull., 14, 101 (1958). 58) **Landsteiner, K. & Tablons, B. :** Zschr. Immunit. Forsch., 20, 618 (1914). 59) **Landsteiner, K. & Lampl, H. :** Zschr. Immunit. Forsch., 26, 133 (1917). 60) **Asakura, R. :** Arch. Jap. Chir., 33, 297 (1964). 61) **Stewart, F. W, :** Texas Rep. Biol. Med., 10, 1236 (1952). 62) **Southan, C. M., Brunschwig, A., Levin, A. G. & Dozo, O. S. :** Cancer, 19, 1743 (1966). 63) **Björklund, B. & Hedlöf, I. :** J. Nat. Cancer Inst., 26, 533 (1961). 64) **Prehn, R. T. & Msin, J. M.:** J. Nat. Cancer Inst., 18, 769 (1957). 65) **Nishioka, K. :** Jap. J. Exper. Med., 35, 29 (1965). 66) **Ishidate, M., Hashimoto, Y., Odashima, S. & Sudo, H. :** GANN, 56, 13 (1965). 67) **Contamin, E. :** Proc. Roy. Soc., B, 82, 293 (1910). 68) **Condie, R. M. :** Fed. Proc., 16, 24 (1957). 69) **Chamber, H., Scott, G. M. & Russ, S. :** Lancet, I, 212 (1922). 70) **Kellock, T, M., Chambers, H. & Russ, S. :** Lancet, I, 217 (1922). 71) **Aishnberg, A. G. :** New. Engl. J. Med., 882, 1269 (1963). 72) **Hersh, E. M. :** New. Engl. J. Med., 273, 1006 (1965). 73) **Gesner, B. M. & Gowans, J. L. :** Brit. J. Exp. Path., 43, 431 (1962). 74) **Irvin, G. L. :** Surg. Gyn. Obstetr., 124, 1283 (1967). 75) **Kaliss, N. :** Cancer Res., 18, 992 (1958). 76) **Fujii, G. & Nelson, R. A. :** J. Exper. Med., 118, 1037 (1964). 77) **Nagarian, J. S. :** J. Exper. Med., 115, 1083 (1962). 78) **Mossal, G. J. V. :** Immunology, 2, 137 (1959). 79) **Billingham, R. E. :** Brit. J. Exper. Path., 38, 566 (1956). 80) **Möller, G. :** J. Nat. Cancer., 30, 1153; 1177; 1205 (1963). 81) **水上哲次 :** 臨と研, 39, 247 (1962). 82) **Caspari, W. & Flörken, H. :** Zschr. Z. Krebsforsch., 30, 546 (1932). 83) **Finney, J. W., Bzers, E. H. & Wilson, R. H. :** Cancer Res., 20, 351 (1960). 84) **Ellem, K. A. O. :** Cancer Res., 18, 1179 (1958). 85) **Graham, R. M. :** Cancer, 8, 409 (1955). 86) **石橋幸雄 :** 移植, 1, 16 (1966). 87) **石橋幸雄 :** 日医誌会誌, 57, 1125 (1967). 88) **尾曽越文亮 :** 日臨, 22, 59 (1964). 89) **Stetson, C. A. :** Ann. N. Y. Acad. Sci., 87, 249 (1960). 90) **Medawar, P. B. & Woodruff, M. F. A. :** Immunology, 1, 27 (1958). 91) **Weigle, W. O. :** J. Exper. Med., 114, 111 (1961). 92) **Southam, G. M., Brunschig, A., Levin, A. G. & Dizon, Q. S. :** Cancer, 19, 1743 (1966). 93) **田中早苗・折田 薫 :** 移植, 3, 282 (1966). 94) **田中早苗・折田 薫 :** 治療, 48, 495(1966). 95) **芦川和高 :** 癌の臨床, 11, 64 (1965). 96) **広瀬定徳 :** 日本臨床, 24, 118 (1966). 97) **藤井源七郎 :** 生体の科学, 16, 284 (1965). 98) **Batchelor, J. R. & Tuffrey, M. A. :** Lancet, I, 1613 (1964). 99) **Campbell, O. H. & Garvey, J. S. :** Immunology, 3, 261 (1963). 100) **Lederberg, J. :** Science, 129, 1649 (1959). 101) **Stjernswärd, J. :** J. Nat. Cancer Inst., 36, 1189 (1966). 102) **Stjernswärd, J. :** J. Nat. Cancer Inst.. 38, 515 (1967). 103) **Globerson, A. :** J. Nat. Cancer Inst., 32, 1229 (1964). 104) **Woodruff, M. F. :** Brit. J. Cancer, 17, 482 (1963). 105) **Woodruff, M. F. :** Lancet, II, 426 (1963). 106) **Friedman, H. :** J. Immunol., 92, 201 (1962). 107) **Gowans, J. L. :** Nature, 196, 651 (1962). 108) **Barnes, D. W. :** Brit. J. Haemat., 3, 241 (1957). 109) **Burnet, F. M. :** New Eng. J. Med., 264, 24 (1961). 110) **Graham, J. B. & Graham, J. B. & Graham, R. M. :** Surg. Gyn. Obstr., 109, 131 (1959).

Abstract

It is generally accepted that therapy of cancer is hard by immunological treatment, because the antignicity of tumor is poor. As another reason for the failure of immunotherapy of cancer, host condition, i. e. decline of the function of reticuloendothelial system might be considered. If it is, elevation of antigenicity of tumor and activation of reticuloendothelial function should be effective for immunological therapy of cancer.

In this paper, the in vivo electrocoagulation of tumor tissue and administration of extract of tumor tissue electrocoagulated in vitro were employed in order to elevate the antigenicity of tumor. For activation of reticuloendothelial function, the ligation of A. lienalis and the administration of Mesacton were carried out.

All the rabbits were transplanted with Brown-Pearce carcinoms in both femoral regions prior to the treatments, and were divided into following 7 groups.

Group 1. Rabbits received electrocoagulation of tumor tissue in one side.

Group 2. Rabbits received electrocoagulation of tumor tissue in one side and ligation of A. lienalis.

Group 3. Rabbits received electrocoagulation of tumor tissue in one side and administration of Mesacton.

Group 4. Rabbits treated with extract of electrocoagulated tumor tissue and Freund's complete adjuvant.

Group 5. Rabbits treated with extract of tumor tissue and Freund's complete adjuvant.

Group 6. Rabbits treated with protein fraction from extract of electrocoagulated tumor tissue and Freund's complete adjuvant.

Group 7. Rabbits treated with polysaccharide fraction from extract of electrocoagulated tumor tissue and Freund's complete adjuvant.

The results obtained are summarized as follows :

1. Disappearance of tumor was observed in 33%, 47%, 53%, 60%, 30%, 50%, and 12.5% in Groups 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 7, respectively.
2. The fall of reticuloendothelial function was observed in the process of tumor growth. On the other hand, the recovery of the function was observed in the process of tumor regression.
3. All the animals recovered from the tumor by the treatments were resistant to the tumor, when they were rechallenged.
4. In hemagglutination test, the majority of sera from the animals recovered from tumor showed positive reaction, while the most of sera from the animals bearing advanced tumor showed negative reaction.

From these results it is strongly suggested that 1) the combination of the in vivo electrocoagulation and the ligation of A. lienalis and 2) the immunization with extract of tumor tissue electrocoagulated in vitro are available for cancer treatment.